L'alphabet de la vie

Les études sur le génome humain produisent enfin leurs premiers résultats. L'analyse des trois milliards de combinaisons des lettres de l'ADN inscrites dans presque toutes les cellules humaines devraient révolutionner la médecine, donner une idée de la façon dont les populations se répandent sur la terre et nous aider à comprendre comment les gènes font de nous… des êtres humains. *Le Courrier* se penche sur les bénéfices potentiels de la recherche et sur ses effets indésirables.

Emma Young*

Une véritable course contre la montre a opposé les firmes publiques et privées dans le décodage de l'ADN. L'été dernier, lorsque les chercheurs ont dévoilé la première esquisse du génome humain, beaucoup y ont vu la plus grande victoire scientifique jamais obtenue. L'ancien président américain, Bill Clinton, n'a-t-il pas déclaré : «Nous sommes en train d'apprendre la langue dans laquelle Dieu a créé la vie». David Baltimore, le président de l'Institut californien de technologie, a quant à lui affirmé : «Cette découverte touchera tous les êtres humains. Notre pratique de la médecine, notre conception de l'intelligence, notre façon de structurer les systèmes éducatifs… tout cela va être modifié par notre compréhension du génome humain.»

La médecine en sortira grande gagnante. Les experts prédisent qu'il sera par exemple possible d'affiner le traitement du cancer, de déterminer la prédisposition génétique de certaines populations aux maladies infectieuses et de personnaliser les traitements médicamenteux.

Francis Collins, directeur du projet public sur le génome humain aux Etats-Unis, estime que, dans les trois à cinq années à venir, nous devrions pouvoir déceler les principales interventions de l'hérédité dans des maladies courantes, comme le diabète ou les troubles mentaux.

Cependant, certains craignent l'exploitation des pays pauvres dans cette ruée vers la compréhension des fondements de la vie. Pour ne prendre qu'un seul exemple, plusieurs observateurs estiment que l'accord passé entre la société australienne Autogen et les Tongas pour analyser l'ADN de la population locale pourrait profiter bien plus à cette entreprise qu'aux habitants de l'archipel.

Si la majorité des recherches sur le génome humain s'effectuent aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, d'autres pays sont entrés dans la course. C'est ainsi que l'Inde a affecté 20 millions de dollars américains à la recherche médicale en génomique pour les cinq prochaines années, ce qui n'a pas été sans soulever une formidable controverse. «Les projets prioritaires seront ceux qui touchent à des problèmes spécifiques à l'Inde», a pourtant précisé le Dr Vasantha Muthuswamy, président du Conseil indien de la recherche médicale.

L'homme ou... la souris ?

Lors de sa publication en février, la première analyse des trois milliards de lettres qui déterminent notre code génétique a créé la surprise : les êtres humains ne possèdent que 30 000 gènes, ce qui est nettement moins que ne le pensaient de nombreux scientifiques. Cela correspond à deux fois plus de gènes que la drosophile et seulement 300 de plus que la souris. Et dire que, jusqu'il y a peu, on croyait dur comme fer que les gènes contrôlaient la plupart des aspects du comportement humain… de l'intelligence à la personnalité !

Cette étude montre également que plus de 200 de nos gènes nous viennent directement… de la bactérie. Pour David Baltimore, «il est curieux qu'une partie de notre génome ait "sauté" de la bactérie aux vertébrés sans connaître l'évolution qui a touché le reste de notre ADN...»

La plupart des cellules humaines comportent 24 chromosomes – 12 de la mère, 12 du père. Chacune d'entre elles contient un code génétique de 3,1 milliards de lettres. Cet alphabet se limite pourtant à quatre lettres, représentant les bases chimiques que sont l'adénine (A), la guanine (G), la cytosine (C) et la thymine (T). Dans ce charabia apparemment dénué de sens, on trouve des unités vitales, plus petites – on pourrait dire des séquences de «phrase» –, qu'on appelle gènes. Lorsque le code de certains gènes est brouillé ou défaillant, des maladies comme la fibrose kystique apparaissent. D'infimes variations dans le schéma des gènes peuvent contribuer à provoquer des maladies plus complexes, notamment les cancers.

A moins d'avoir affaire à un des rares gènes dont on sait qu'ils sont responsables d'une maladie héréditaire (par exemple la chorée de Huntington), l'identification d'un gène dans le code de l'ADN d'un individu ne permettra pas vraiment de faire des prédictions sur sa santé. Comme l'affirme Allen Roses, directeur de la génétique à Glaxo Wellcome : «Vous auriez beau trouver tous les gènes du monde, ce qu'il faut, c'est déterminer leur lien avec la maladie.»

Autrement dit, il faut identifier les protéines pour lesquelles codent les gènes et le réseau complexe d'anomalies génétiques qui peuvent prédisposer une personne plutôt qu'une autre à une crise cardiaque ou à un cancer du sein. Il s'agit là d'un travail de titan, mais une

meilleure compréhension de notre code génétique devrait éclairer ces relations entremêlées. Il sera cependant encore plus difficile de comprendre la façon dont les gènes entrent en interaction avec l'environnement pour déterminer la maladie, l'intelligence ou la personnalité.

L'étude de populations isolées

Dans cette optique, les études de populations relativement isolées et génétiquement «pures» peuvent permettre d'y voir plus clair. Basée en Islande, la société deCODE Genetics a signé un accord avec le gouvernement islandais pour l'utilisation des informations génétiques nationales. Ses responsables

pensent qu'ils parviendront à identifier les causes génétiques de certaines maladies s'ils peuvent analyser des dossiers médicaux complets au regard de l'historique médical des familles. En février, ils annonçaient déjà avoir décelé un gène lié à la schizophrénie.

Les 102 000 habitants des Tongas sont presque tous d'origine polynésienne. La société Autogen a conclu une convention avec le gouvernement de cet archipel lui permettant d'organiser des collectes de sang afin de réaliser des analyses d'ADN et d'introduire toutes les informations ainsi récoltées dans une base de données. Elle s'est engagée en retour à construire des centres médicaux et à verser aux Tongas une partie de ses bénéfices (dont le pourcentage exact n'a pas été révélé).

Cependant, les leçons que l'on pourra tirer de l'étude du patrimoine génétique des Tongas ne pourront pas nécessairement s'appliquer au reste du monde. Le généticien australien Stephen Harrap déclarait ainsi au *New Scientist* : «Certains gènes n'existent que dans certaines populations et ne sont parlants que s'ils sont activés par l'une ou l'autre condition environnementale.»

Parallèlement, les scientifiques pensent que l'analyse des génomes animaux sera déterminante dans le déchiffrage des fonctions de gènes importants chez l'homme. En mars, la société Celera annonçait qu'elle avait séquencé le génome de la souris. Comme il est similaire à celui de l'homme et que la souris a déjà fait l'objet de nombreuses recherches médicales, ce pourrait être la pierre de Rosette qui permettra aux scientifiques de décrypter enfin l'ADN humain, à l'instar de cette pierre recouverte d'inscriptions en hiéroglyphes, en grec ancien et en démotique que découvrit Champollion en Egypte et qui lui permit de comprendre la signification de l'écriture égyptienne.

Tout pourrait être dans les chiffres...

La pharmacopée est un autre domaine de la médecine sur lequel l'étude du génome humain et animal devrait avoir un impact positif. Pourquoi tel médicament sera-t-il efficace sur un patient, n'agira-t-il pas du tout sur tel autre et aura-t-il de terribles effets secondaires sur un troisième ? De minuscules variations génétiques entre les patients peuvent faire toute la différence… Ce champ de la recherche n'est pas à négliger : en 1994, les réactions indésirables aux médicaments représentaient la quatrième cause de mortalité aux Etats-Unis. L'analyse du génome d'un patient spécifique devrait permettre de détecter le médicament qui lui convient le mieux. Les médecins soutiennent qu'à elle seule, cette possibilité aura un énorme impact sur la pratique de la médecine. Les indices révélateurs qu'ils chercheront sont les polymorphismes mononucléotidiques, qui représentent 0,1 % de l'ADN et forment ce qui rend chaque être humain unique au monde.

Le projet sur la diversité du génome humain porte sur l'étude des variations de ces polymorphismes mononucléotidiques pour mieux connaître notre histoire biologique et découvrir des pistes importantes pour le traitement des maladies. Ainsi, certains groupes ethniques sont plus prédisposés au diabète ou à la malaria que d'autres. L'étude génétique des populations est indispensable pour bien comprendre les causes de certaines maladies mortelles.

Au cours de l'histoire, l'homme s'est – malheureusement – souvent préoccupé des différences raciales. Or, lorsque la science nous apprend que tous les êtres humains ont 99,9 % de leur ADN en commun, il faut comprendre que la race ne repose pas sur une base génétique. Seuls 0,1 % de nos gènes participent à déterminer des différences entre une personne et une autre, comme l'apparence et la prédisposition aux maladies.

Les pays riches, les premiers bénéficiaires ?

Les analystes prédisent que les découvertes capitales que produira l'analyse du génome humain profiteront certaine-

ment tout d'abord aux pays riches, parce que les pays pauvres ne pourront pas s'offrir les thérapies génétiques, coûteuses en temps et en argent. Certains font également remarquer que le matériel génétique utilisé par les chercheurs publics et privés provient d'un panel relativement restreint de personnes.

Cependant, certains chercheurs souhaitent analyser l'ADN de populations vivant aux quatre coins de la planète. C'est le cas du projet sur la diversité du génome humain, composé d'une équipe internationale d'anthropologues, de généticiens, de médecins, de linguistes et d'autres scientifiques, qui étudie les variations génétiques entre des êtres humains résidant à des milliers de kilomètres les uns des autres afin de contribuer à notre compréhension du patrimoine génétique de l'humanité, et non pas uniquement de certains groupes de population.

Le gouvernement indien a pour sa part annoncé sa volonté d'étudier l'ADN afin d'y trouver des informations sur des maladies spécifiques à l'Inde. Pour être soutenus, les projets devront avoir trait à la recherche de nouveaux médicaments contre la malaria ou la tuberculose, ou à la prédisposition génétique aux maladies infectieuses. Les cancers de la bouche et du col de l'utérus seront également concernés.

Les responsables indiens de la santé publique prétendent que les dépenses impliquées par ces nouvelles recherches n'auront aucun impact sur d'autres objectifs médicaux, comme le combat contre la lèpre. Or, certains observateurs ont relevé que les fonds affectés à la lutte contre la malaria dans le budget de santé de 2001-2002 ont chuté de 2,3 millions de livres et ceux pour la lèpre de 1 million de livres. D'où la controverse. Ils mettent en garde : les pays dont le budget sanitaire est relativement restreint ne devraient pas se lancer dans la génomique médicale sans avoir au préalable une idée claire et précise de la façon dont cette recherche bénéficiera à la population.

«Il n'est pas sage d'ouvrir un trop grand nombre de centres de génomique», estime le professeur K. Vijay Raghavan, du Centre national des sciences biologiques de Bangalore. «Ils mangent les ressources disponibles, alors que nous ignorons totalement si nous récolterons jamais les fruits de cet investissement.»

Querelles intestines

Qui doit financer la recherche ? Quelle recherche ? Quelles sont les informations génétiques à mettre gratuitement à la disposition de tous ? Depuis que la recherche sur le génome humain a débuté, l'animosité règne entre les scientifiques financés par le public et le privé.

En 1998, Craig Venter (Celera) annonçait qu'il allait décoder le génome humain en l'espace de trois ans, à un coût dix fois inférieur à celui de la recherche publique. Finalement, les séquences génétiques découvertes par les laboratoires publics et privés ont été dévoilées simultanément au cours de conférences de presse organisées dans le monde entier.

Le premier chercheur venu peut désormais se procurer librement les données du Centre Sanger au Royaume-Uni, celles du laboratoire de Frank Collins aux Etats-Unis et celles d'autres laboratoires publics, alors que la société privée Celera maintient qu'elle doit conserver le brevet des séquences qu'elle a découvertes.

Lors de la publication des premières analyses, John Sulston, le directeur du Centre Sanger, a déploré qu'aucune perspective altruiste ne préside au traitement du génome humain, à sa diffusion ni à son utilisation. Nous vivons pourtant des instants décisifs : ne sommes-nous pas, pour la première fois dans l'histoire de l'humanité, sur le point de posséder le mode d'emploi qui nous permettra de construire un être humain ?

**New Scientist*